

Departament de Medicina/Universitat Autònoma de Barcelona.

Autor: Raquel García Gómez.

Título: **“Dímero-D y resultados clínicos a corto plazo en el embolismo pulmonar: papel del tamaño del coágulo en la arteria pulmonar”**

Dirección del trabajo de investigación: Dr. Ana Garaikoetxea Iturriria,

Professora Associada del Departament de Medicina de la UAB.

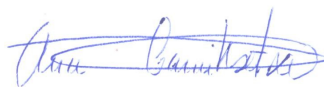
2012, convocatoria de septiembre.

Annex 1
CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL
TREBALL DE RECERCA

Dra. **Ana Garaikoetxea Iturriria**, Professora Associada del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Dímero-D y resultados clínicos a corto plazo en el embolismo pulmonar: papel del tamaño del coágulo en la arteria pulmonar**” ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **Raquel García Gómez**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2011-2012), a la convocatòria de setembre.



Barcelona, vint de juliol de dos mil dotze.

2017/12

ÍNDICE

1. Resumen

2. Introducción

- Objetivo del estudio

3. Material y métodos

- Diseño
- Estrategias de gestión
- Intervención
- Análisis estadístico

4. Resultados

5. Discusión

6. Conclusiones

7. Anexos

8. Bibliografía

1. RESUMEN

- Introducción: El tromboembolismo pulmonar es una urgencia cardiovascular relativamente común. La oclusión del lecho arterial pulmonar puede producir una insuficiencia ventricular derecha aguda que es potencialmente reversible pero pone en riesgo la vida. Existen factores pronósticos que influyen en la gravedad del mismo y que es necesario estudiar a fondo.

- Objetivo: Comparar niveles de dímero-D con el tamaño del coágulo en la arteria pulmonar en pacientes con embolismo pulmonar.

- Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo en pacientes con embolismo pulmonar sintomático diagnosticados entre enero de 2008 y diciembre de 2010 en el Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva (Valencia).

- Resultados: En nuestra serie 5 pacientes (5,6%) murieron durante los 15 días siguientes tras el diagnóstico de embolismo pulmonar. Una composición de resultados (muerte por embolismo pulmonar, recidiva del tromboembolismo pulmonar, hemorragia grave) se observó en 7 pacientes (7,9%) durante los siguientes 15 días de seguimiento tras diagnóstico de embolismo pulmonar. Los niveles de dímero-D fueron de 4068 ± 2764 ng/ml (media \pm desviación estándar). En el 46,9% el coágulo se ubicó centralmente, en el 31,3% fue segmentario y en el 21,9% fue subsegmentario. La escala de Qanadli fue $13,6 \pm 7.1$ (media \pm desviación estándar).

- Conclusión: Altos niveles de dímero-D parecen estar relacionados con una localización más proximal del coágulo en la arteria pulmonar, pero no se pudo establecer ninguna relación estadísticamente significativa.

2. INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una urgencia cardiovascular relativamente común. La oclusión del lecho arterial pulmonar puede producir una insuficiencia ventricular derecha aguda que es potencialmente reversible pero pone en riesgo la vida del paciente. El diagnóstico de TEP es difícil y puede pasarse por alto debido a que no tiene una presentación clínica específica. Sin embargo, el diagnóstico precoz es fundamental, ya que el tratamiento inmediato es altamente efectivo. Dependiendo de la presentación clínica, el tratamiento inicial se dirige principalmente a restablecer el flujo por las arterias pulmonares ocluidas o prevenir recurrencias precoces potencialmente mortales. Tanto el tratamiento inicial como la anticoagulación a largo plazo que se requiere para la prevención secundaria deben estar justificados en cada paciente de acuerdo con una estrategia diagnóstica adecuadamente validada. La epidemiología, los factores predisponentes, la historia natural y la fisiopatología de TEP han sido descritos más extensamente en otras publicaciones. Este documento se centra en evaluar los distintos factores pronósticos del TEP y cómo influyen en la gravedad del mismo, y de forma específica se centra en el valor del dímero D y la relación que puede tener con el tamaño del coágulo en la arteria pulmonar.

Altos niveles de dímero-D en pacientes con embolismo pulmonar han demostrado estar asociados con eventos adversos, incluida la mortalidad, tal y como se demostró en el estudio RIETE¹ (Registro Informatizado de la

Enfermedad Tromboembólica) pero los mecanismos implicados en la elevación de dichos niveles siguen siendo confusos.

Se ha comprobado que, pacientes con embolismo pulmonar que poseían mayores niveles de dímero-D, estaban relacionados con una mayor extensión del embolismo pulmonar y el trombo pulmonar poseía una ubicación más proximal².

Esta ubicación más proximal del trombo pulmonar significaría un tamaño más grande de dicho trombo, debido a que las arterias pulmonares centrales poseen un diámetro más ancho que las arterias pulmonares segmentarias, y a su vez, éstas últimas poseen un diámetro mayor que las arterias pulmonares subsegmentarias. De este modo, podría explicarse una asociación de altos niveles de dímero-D y los resultados clínicos a corto plazo en pacientes con embolismo pulmonar, teniendo en cuenta que el tamaño del coágulo en la arteria pulmonar podría determinar la mayor o menor elevación de los niveles de dímero-D.

¿Pueden, entonces, estar relacionados altos niveles de dímero-D con el tamaño del coágulo en la arteria pulmonar?.

Diversos estudios no han demostrado un valor pronóstico del tamaño del coágulo en la arteria pulmonar. Debido a esto y por nuestra parte, surge un interés especial por seguir investigando en esta misma línea, tal y como lo

hicieron anteriormente diversos autores sin llegar a probar la hipótesis arriba mencionada.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

El objetivo de este estudio fue comparar niveles de dímero-D con el tamaño del coágulo en la arteria pulmonar en pacientes con embolismo pulmonar, diagnosticados en el hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva (Valencia), durante el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2010.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO:

Se trata de un estudio observacional (estudio de cohortes retrospectivo).

Lugar donde se ejecuta el estudio: Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva (Valencia).

Pacientes incluidos en el estudio: pacientes con embolismo pulmonar sintomático diagnosticados entre enero de 2008 y diciembre de 2010 en dicho hospital.

Pacientes excluidos del estudio: aquellos pacientes en los que la angiotomografía fue negativa aunque presentaran la clínica compatible y pudieran presentar trombosis venosa profunda concomitante.

ESTRATEGIAS DE GESTIÓN:

El enfoque terapéutico que se llevó a cabo con cada paciente se dejó a la discreción del médico tratante y fue independiente de los resultados de las pruebas del dímero-D.

Cuando la trombólisis fue excluida como tratamiento, los médicos que trataban a los pacientes utilizaron las heparinas de bajo peso molecular o la heparina no fraccionada intravenosa.

La terapia oral anticoagulante con acenocumarol fue introducida en el plazo de tres a cinco días tras el tratamiento con heparinas y continuó durante un plazo de tres o más meses, ajustada en cada paciente para mantener el cociente normalizado internacional (INR) entre 2 y 3.

INTERVENCIÓN:

La duración del seguimiento de los pacientes fue de 15 días como mínimo.

Analizamos múltiples variables de 89 pacientes (48 mujeres y 41 hombres, edad media \pm desviación estándar, 72 años \pm 13.8) con embolismo pulmonar sintomático.

Se describen a continuación (**Anexo A**):

1. Presencia de síntomas en el episodio de embolismo pulmonar:

- Disnea.
- Dolor torácico.
- Síncope.
- Hemoptisis.

2. Presencia de enfermedad subyacente:

- Enfermedad crónica pulmonar.
- Cifras de Hemoglobina $< 12\text{mg/dl}$.

- Cifras de Creatinina >1,3mg/dl.

3. Cifra de saturación de oxígeno.

4. Cifra de Troponina cardíaca (marcador de isquemia cardíaca).

5. Presencia de factores de riesgo para el desarrollo de una Trombosis Venosa Profunda:

- Inmovilidad previa del paciente.
- Coexistencia de algún tipo de cáncer.
- Presencia de Trombosis Venosa Profunda anteriormente.

6. Presencia de Trombosis venosa profunda concomitante y
localización de la misma: proximal o distal.

7. Índice de Qanadli.

La cuantificación del coágulo de la arteria pulmonar fue realizada utilizando un sistema de puntuación propuesto por Qanadli (índice

máximo de 40). La angio-tomografía computerizada (TAC helicoidal) de cada paciente fue examinada por un radiólogo independiente que desconocía los niveles de dímero-D y los resultados clínicos.

8. Escala de Daniel electrocardiográfica (Anexo B).

Hemos utilizado de escala de Daniel para electrocardiogramas como sistema de puntuación para evaluar el estrés cardíaco. Es un marcador de hipertensión pulmonar.

9. Tipo y dosis de tratamiento inicial.

Se incluyó la trombolisis, las heparinas de bajo peso molecular, las heparinas fraccionadas y la terapia con anticoagulante oral (acenocumarol).

10. Dímero-D (STA-Liatest® D-DI) test inmunoensayo turbidimétrico.

Las cifras de dímero-D por encima o igual a 500ng/dl fueron consideradas elevadas.

11. Presencia de muerte debida al episodio de embolismo pulmonar estudiado, existencia de hemorragia grave o complicaciones

derivadas del episodio de embolismo pulmonar en los siguientes 15 días también fueron estudiadas como variables en nuestro estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Hemos utilizado un modelo de regresión logística para examinar la relación individual entre cada variable y el riesgo de muerte.

Las variables identificadas por los análisis univariantes como factores de riesgo potenciales y con un nivel de significación $p < 0,20$ han sido consideradas para su inclusión en un análisis de regresión logística multivariante.

La magnitud de la asociación fue determinada por el cociente de probabilidad (odd ratio) y fue calculada correspondiendo a intervalos de confianza del 95%.

Todas las estadísticas fueron realizadas utilizando el programa STATA, versión 9.0.

4. RESULTADOS

a) En nuestra serie 5 pacientes (5,6%) murieron durante los 15 días siguientes tras el diagnóstico de embolismo pulmonar.

b) Una composición de resultados (muerte por embolismo pulmonar, recidiva del tromboembolismo pulmonar, hemorragia grave) se observó en 7 pacientes (7,9%) durante los siguientes 15 días de seguimiento tras diagnóstico de embolismo pulmonar.

c) Los niveles de dímero-D fueron de 4068 ± 2764 ng/ml (media \pm desviación estándar).

d) En el 46,9% el coágulo se ubicó centralmente, en el 31,3% fue segmentario y en el 21,9% fue subsegmentario.

e) La escala de Qanadli fue $13,6 \pm 7.1$ (media \pm desviación estándar).

f) El tratamiento con heparinas de bajo peso molecular fue del 78,7%, la duración media del tratamiento con heparinas de bajo peso molecular fue de 14 días, con una desviación estándar de 18,8 días.

El tratamiento con fibrinólisis fue del 1,1%.

g) La cifra media de troponina cardíaca fue de 1,2 con una desviación estándar de 0,5.

h) La cifra media de creatinina plasmática fue de 2,45 con una desviación estándar de 8,2.

i) Presentaron cáncer en los antecedentes personales 15 pacientes (16,9%), presentaron una inmovilización previa 13 pacientes (14,6%) y presentaron un episodio de trombosis venosa profunda con anterioridad 18 pacientes (20,2%).

j) El diagnóstico concomitante de embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda lo presentaron un total de 58 pacientes (65,2%).

k) La saturación media de oxígeno fue de 88.9% con una desviación estándar de 10,1 y un rango de 30 a 99,7.

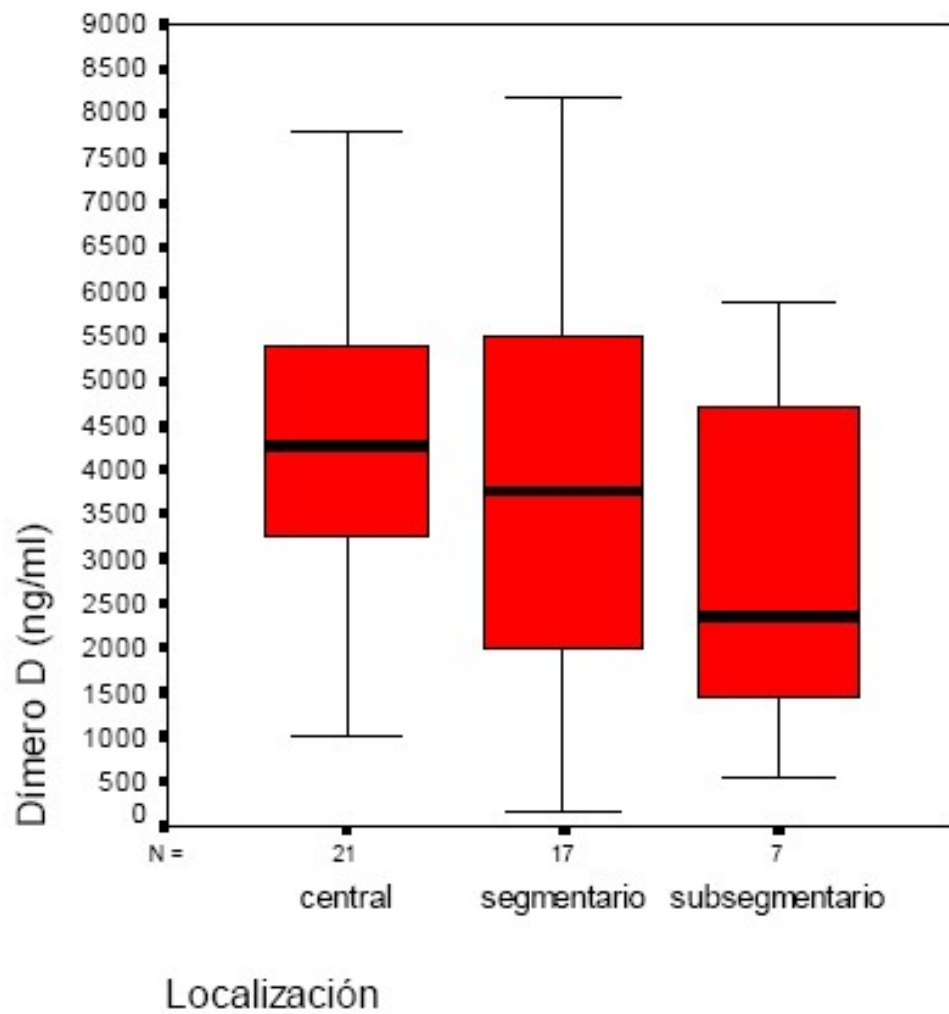
Un total de 33 pacientes (43,4%) presentaron una saturación de oxígeno <90%.

Un total de 57 pacientes (75%) presentaron una saturación de oxígeno <95%.

CARACTERÍSTICAS DE LA TROMBOSIS EN LA ARTERIA PULMONAR Y LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP):

Características de la trombosis	
Localización Pulmonar (n=32)	
Central	15 (46,9%)
Segmentario	10 (31,3%)
Subsegmentario	7 (21,9%)
Escala Qanadli (n=30)	13,6 (DE 7,1 ; 2 a 35)
Trombosis (TVP)	58 (65,2%)
Localización TVP	
Izda	21 (39,6%)
Dcha	20 (37,7%)
Bilateral	12 (22,6%)
Situación	
Proximal	41 (74,5%)
Distal	14 (25,5%)

DÍMERO-D Y LOCALIZACIÓN DEL COÁGULO EN LA ARTERIA PULMONAR:

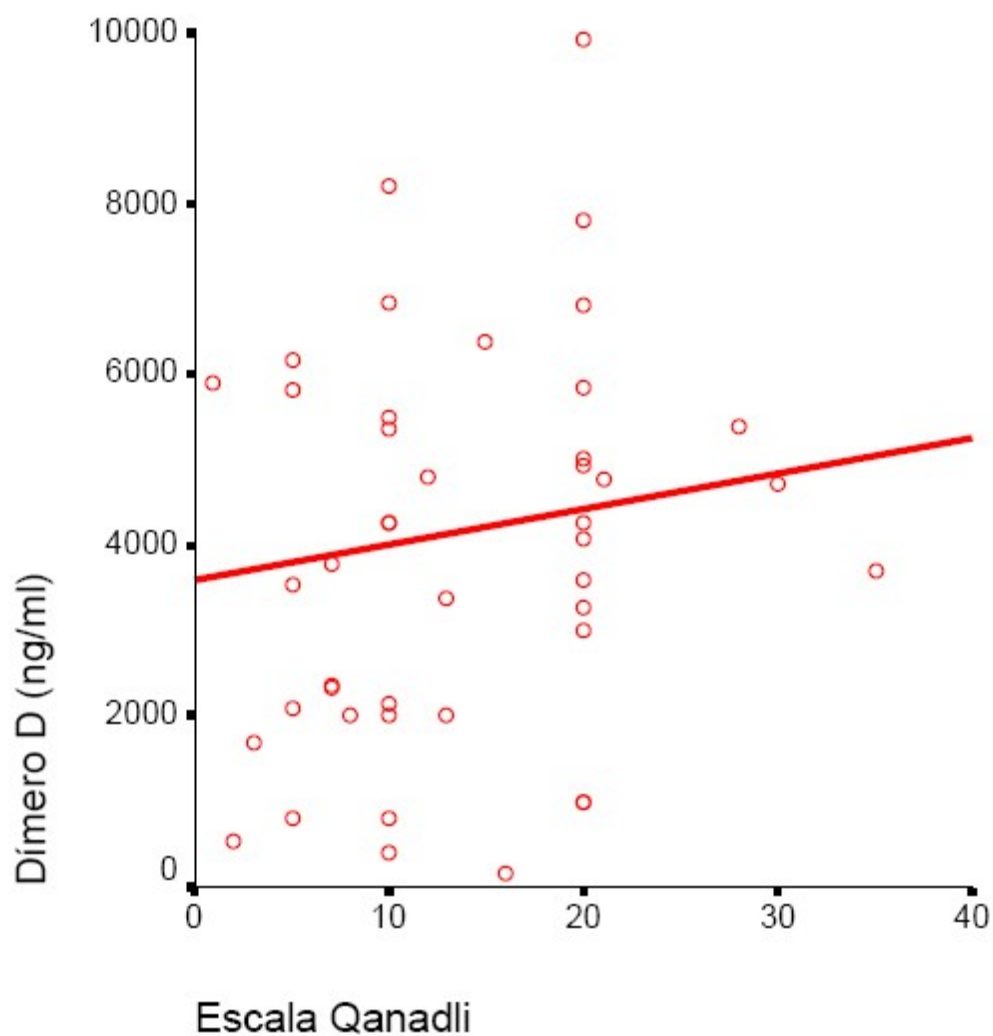


Localización	Media (DE)	Mediana (IQR)	% > 2500 ng/ml	% 5000 ng/ml
Central	4492 (2192)	4256 (2493)	17 (81%)	7 (33,3%)
Segmentaria	4239 (3571)	3778 (3979)	10 (58,8%)	6 (35,3%)
Subsegmentaria	3009 (2194)	2348 (5012)	3 (42,9%)	2 (28,6%)
p		0,48*	0,12**	0,95**

* ANOVA; ** Ji cuadrado

Se observa una relación entre los niveles de dímero-D y la localización del trombo pulmonar (niveles más altos relacionados con localizaciones más centrales y menos elevados con localizaciones segmentarias/subsegmentarias). Pero las comparaciones no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

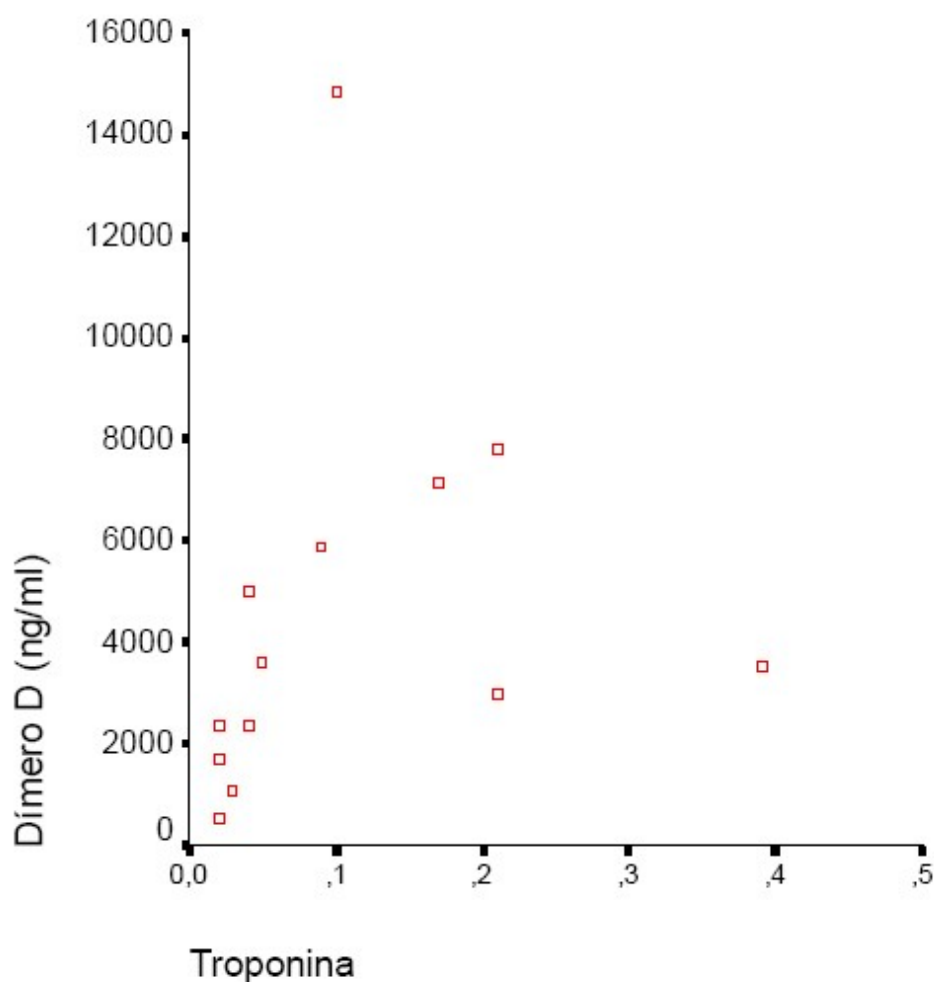
DÍMERO-D Y ESCALA QANADLI:



Existe una relación positiva entre la escala Qanadli y los valores del dímero-D (Rho de Spearman=0,18; $p=0,23$) de manera que un valor mayor en la escala se corresponde a un nivel más alto de dímero-D.

Nota: no se puede ser muy concluyente debido al pequeño número de casos (n=45).

DÍMERO-D Y NIVELES DE TROPONINA CARDÍACA:

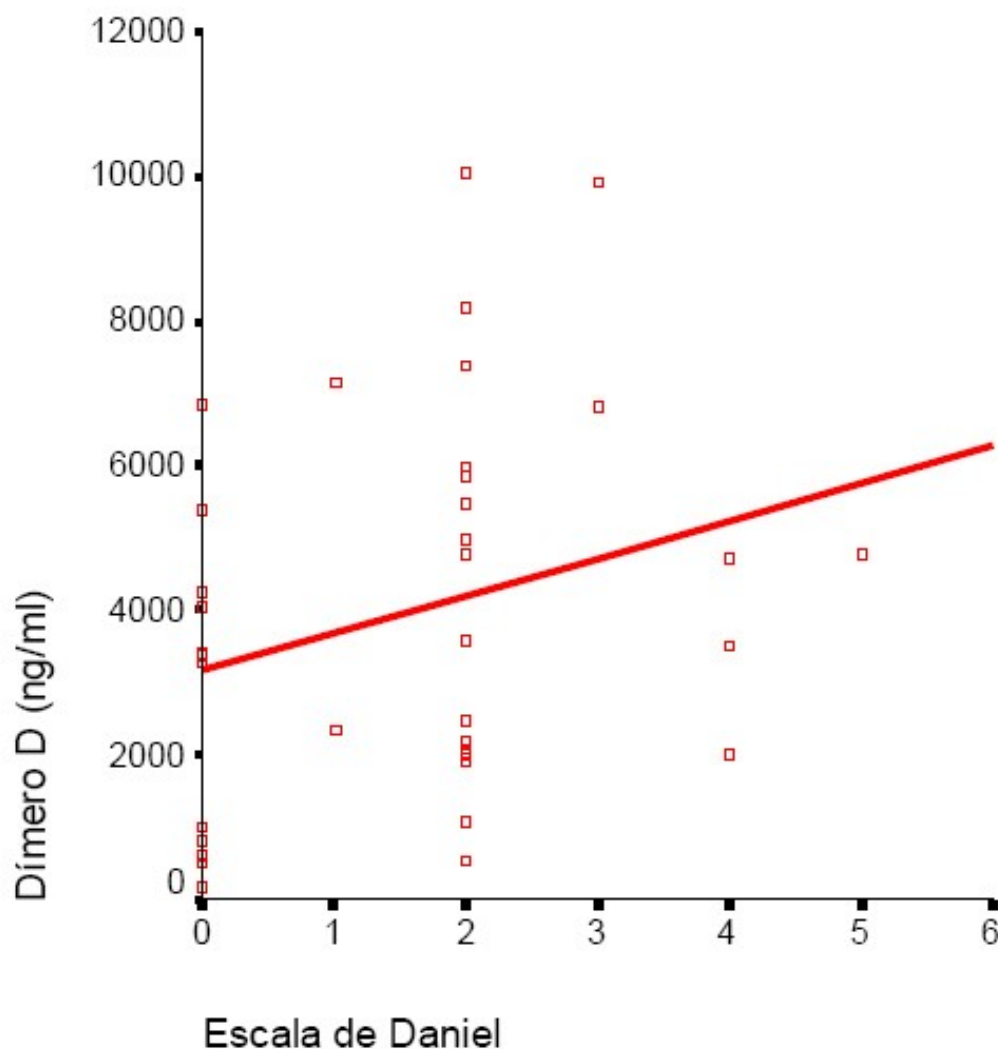


Existe una relación positiva y significativa entre los valores de troponina cardíaca y los valores de dímero-D (Rho de Spearman=0,61; $p=0,02$), de manera que un valor mayor en los niveles de troponina cardíaca se corresponde con un valor mayor de dímero-D.

Sin embargo esta correlación no es lineal ya que el coeficiente de correlación lineal de Pearson es mucho menor ($r=0.015$; $p=0,96$).

Nota: hay que ser cautelosos ya que las correlaciones se basan en 15 observaciones.

DÍMERO-D Y ESCALA DE DANIEL:



Existe una relación positiva y casi significativa entre la escala de Daniel y los valores de dímero-D (Rho de Spearman=0,30; $p=0,07$), de manera que un valor mayor en la escala de Daniel se podría corresponder con un mayor nivel de dímero-D.

Nota: las correlaciones se basan en 36 observaciones.

5. DISCUSIÓN

En la estratificación del riesgo en pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) o embolia pulmonar (EP) el espectro clínico de estos es muy amplio, desde los que apenas tienen carga embolígena y pocos síntomas (el 50% de los pacientes con TVP tienen EP asintomáticas) a los que tienen carga embolígena alta y cursan con disnea intensa y shock²².

Pacientes hemodinámicamente inestables:

Los pacientes con EP e inestabilidad hemodinámica tienen elevada mortalidad precoz y hay acuerdo general en que deben ser tratados con fibrinólisis, trombólisis mecánica o trombectomía. Comparado con los anticoagulantes, el tratamiento fibrinolítico acelera la disolución del coágulo y la recuperación hemodinámica, la normalización angiográfica y la perfusión pulmonar¹⁰. El ecocardiograma puede mostrar disfunción del ventrículo derecho (VD) moderada o severa en el 70% de los casos (dilatación, hipocinesia, movimiento paradójico del septo, signos de bajo gasto), hipertensión pulmonar, foramen oval permeable o trombos flotantes¹¹, datos que ayudan al clínico en la toma de decisiones y en la evaluación pronóstica.

Pacientes hemodinámicamente estables:

El punto de mayor interés, sin embargo, está en detectar a los pacientes hemodinámicamente estables con elevado riesgo de complicaciones por EP. Sabemos que la causa más común de muerte en los primeros 30 días es la insuficiencia del VD y que la disfunción del VD diagnosticada por ecocardiograma afecta al 30- 40% de los pacientes hemodinámicamente estables y se asocia al doble de mortalidad precoz¹¹ (30 días). En una revisión sistemática de los primeros estudios realizados sobre este tema, la combinación disfunción del VD y mortalidad precoz no fue muy relevante; la especificidad estaba alrededor del 55-60% y el valor predictivo positivo (VPP), del 4-5%¹¹. Sin embargo, estudios posteriores¹² encontraron una asociación significativa entre hipocinesia sistólica del VD y mortalidad precoz (HR = 1,94; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,23- 3,06) que era independiente de otras variables de comorbilidad. Así pues, identificar a estos pacientes permite seleccionar un subgrupo que debe ser objeto de mayor control clínico. La controversia mayor está en si los pacientes con EP hemodinámicamente estables deben recibir tratamiento trombolítico¹⁰. En los metaanálisis¹³ de los ensayos publicados sólo se observa beneficio claro en los pacientes con inestabilidad hemodinámica (reducción de muerte o EP recurrente del 19 al 9,4%), pero no en los hemodinámicamente estables (del 4,8 al 5,3%, respectivamente).

El primer estudio aleatorizado y a doble ciego¹⁴ que comparó fibrinólisis y anticoagulación frente a anticoagulación sola en 256 pacientes con

hipertensión pulmonar o disfunción del VD demostró que el tratamiento combinado mejoraba el curso hospitalario, pero no la mortalidad precoz en el hospital (el 3,4 frente al 2,2%). En este estudio no hubo diferencias significativas en cuanto a incidencia de hemorragia grave o fatal, que fue muy baja y sería esperable 3 veces superior en los pacientes tratados con fibrinolíticos.

Hoy por hoy, falta un ensayo clínico aleatorizado de trombolíticos frente a anticoagulantes en pacientes con EP y disfunción del VD en el que se evalúe la mortalidad precoz. La disponibilidad de la ecocardiografía en el momento del diagnóstico es limitada. En España se realizan ecocardiogramas a menos del 25% de los casos de EP⁵. Una alternativa para estratificar el riesgo es la valoración del tamaño del VD estimado por TC, en una reconstrucción tetracameral. La dilatación del VD, definida como diámetro diastólico VD/VI > 0,9, se asocia de forma significativa a mayor mortalidad en 30 días (HR = 3,36; IC del 95%, 1,13-9,97) y aún más cuando se ajusta el riesgo reduciendo el efecto de otras variables (edad, neumonía, etc.) (HR = 5,17; IC del 95%, 1,63-16,35)¹⁵. Sin embargo, la especificidad del TC es bastante baja (38%) y el VPP (15,6%), también¹⁵, por lo que su utilidad clínica es limitada. De todas formas, ahora que la TC multicorte ha desplazado claramente a la gammagrafía en el diagnóstico de la EP⁵ (pues, además de tener elevadas sensibilidad y especificidad, permite conocer diagnósticos alternativos e incluso evaluar el sistema venoso profundo), sería muy adecuado incorporar a la rutina de la exploración la evaluación del tamaño del VD por su importancia pronóstica.

El ECG tiene un papel importante en la evaluación de los pacientes, pues la EP produce alteraciones electrocardiográficas específicas. Esas alteraciones convenientemente puntuadas han mostrado una sensibilidad del 23,5% y una especificidad del 97,7% para la hipertensión pulmonar asociada al EP¹⁶. Por otro lado, alteraciones del ECG (escala de Daniel > 8¹⁶) han mostrado buena capacidad de predicción de complicaciones a 6 meses en pacientes normotensos con EP, con sensibilidad del 16% y especificidad y VPP del 100%¹⁷. Además, como describe otro estudio¹⁸, hay alteraciones electrocardiográficas en el 5% de los pacientes diagnosticados de EP y llevan asociado un riesgo de fallecimiento por EP a los 15 días 2,4 veces mayor que el de los pacientes con ECG normal, por lo que deberían ser objeto de atención especial.

Tras analizar los datos en un modelo de regresión logística, los autores han detectado que los pacientes con arritmias auriculares de nueva aparición representan un subgrupo especial de riesgo.

Recientemente se ha publicado¹⁹ una escala que puntúa las alteraciones electrocardiográficas de los pacientes con EP que permite identificar a los pacientes con disfunción del VD ecocardiográfica (sensibilidad, 76%; especificidad, 82%; VPP, 76%; VPN, 86%) y algo peor a los que van a desarrollar complicaciones hospitalarias (sensibilidad, 58%; especificidad, 60%; VPP, 16%; VPN, 89%).

Los biomarcadores BNP (o NT-proBNP) y troponina y en menor medida el dímero D se han utilizado también en la valoración del paciente con EP.

El dímero-D es uno de los productos resultantes de la ruptura de la molécula de fibrina y se ha constituido en un arma fundamental para el enfoque diagnóstico del paciente con sospecha de tromboembolismo venoso, por su gran sensibilidad. La vida media circulante del dímero D es de 4-6 horas, pero teniendo en cuenta que la lisis de un trombo requiere hasta una semana, se puede detectar en sangre, durante este lapso de tiempo²³. La sensibilidad del dímero D depende del método utilizado para su determinación, siendo el ELISA el mejor. Existe una alta probabilidad de falsos positivos, teniendo en cuenta su pobre especificidad, lo cual puede suceder en cáncer, trauma o cirugía reciente, infecciones y enfermedades o procesos inflamatorios²⁴; sin embargo, un dímero D por ELISA, inferior a 500 ng/mL tiene un valor predictivo negativo del 95% y prácticamente descarta el tromboembolismo venoso, por lo cual puede ser de gran utilidad, especialmente en los servicios de urgencias, evitando otros exámenes y hospitalizaciones innecesarios.

Se ha comprobado que, pacientes con embolismo pulmonar que poseían mayores niveles de dímero-D, estaban relacionados con una mayor extensión del embolismo pulmonar y el trombo pulmonar poseía una ubicación más proximal². Esta ubicación más proximal del trombo pulmonar significaría un tamaño más grande de dicho trombo, debido a que las arterias pulmonares centrales poseen un diámetro más ancho que las arterias pulmonares segmentarias, y a su vez, éstas últimas poseen un diámetro mayor que las

arterias pulmonares subsegmentarias. De este modo, podría explicarse una asociación de altos niveles de dímero-D y los resultados clínicos a corto plazo en pacientes con embolismo pulmonar, teniendo en cuenta que el tamaño del coágulo en la arteria pulmonar podría determinar la mayor o menor elevación de los niveles de dímero-D. ¿Pueden, entonces, estar relacionados altos niveles de dímero-D con el tamaño del coágulo en la arteria pulmonar?

Diversos estudios no han demostrado un valor pronóstico del tamaño del coágulo en la arteria pulmonar.

Inicialmente se plantearon como marcadores subrogados de disfunción del VD y como método de selección de pacientes a los que realizar ecocardiogramas. Los valores de referencia varían en función de la técnica utilizada, pero en general las alteraciones se correlacionan bien con la dilatación del VD y el daño miocárdico y tienen un VPN excelente. Así, valores normales de BNP, NTproBNP o troponina identifican al 90-100% de los pacientes normotensos que van a evolucionar bien y pueden ser tratados con menor supervisión. Sin embargo, el VPP es menor. Así, valores anormales de BNP o NT-proBNP sólo identifican al 10-50% de los que van a tener complicaciones (troponina 23-50%), pero pueden ser utilizados para seleccionar a pacientes para ecocardiografía y mayor supervisión. Una ventaja adicional es que los cambios de los valores en el tiempo informan de la evolución hemodinámica y de sus previsibles consecuencias.

En pacientes normotensos con EP, la combinación de 3 datos clínicos, pulsioximetría < 95%, troponina elevada (> 0,1 ng/ml) y alteraciones electrocardiográficas, tuvo mayor sensibilidad (71%) y especificidad (62%) para detectar mala evolución de los pacientes con EP a los 6 meses (shock, intubación, EP recurrente o fallecimiento) que la disfunción del VD detectada en el ecocardiograma (sensibilidad, 61%; especificidad, 57%; VPP, 36%)¹⁷ y era incluso algo mayor si se añadía al panel los datos del BNP.

A la vista de estos datos cabe preguntarse si los marcadores biológicos junto al ecocardiograma pueden aportar mayor precisión en la identificación de pacientes de mal pronóstico. En este sentido, la disfunción del VD ecocardiográfica y la elevación de la troponina mejoran la identificación de pacientes que van a desarrollar eventos clínicos adversos a 3 meses, con mayor sensibilidad (86%), especificidad (91%) y sobre todo mayor VPP (75%) que el ecocardiograma solo²⁰. Los pacientes con EP tienen mayor riesgo de fallecimiento en 30 días (38%) si hay disfunción del VD ecocardiográfica (VD/VI > 0,9) y elevación de troponina que cualquiera de los dos por separado²¹.

De todas formas, es preciso conocer mejor qué pacientes hemodinámicamente estables con disfunción del VD son de mayor riesgo y se pueden beneficiar especialmente de la trombólisis.

6. CONCLUSIONES

1. Altos niveles de dímero-D parecían estar relacionados con una localización más proximal del coágulo en la arteria pulmonar, pero no se pudo establecer ninguna relación estadísticamente significativa.
2. Se observó una relación positiva entre la cuantificación de los niveles de dímero-D y el coágulo en la arteria pulmonar (escala de Qanadli), pero ésta no fue estadísticamente significativa.
3. Se observó una relación estadísticamente significativa entre niveles de dímero-D y niveles de troponina cardíaca.
4. Se observó una relación casi estadísticamente significativa entre los niveles de dímero-D y la escala de Daniel.

5. La asociación entre los niveles de dímero-D y el resultado clínico a corto plazo en pacientes con embolismo pulmonar no se podría explicar exclusivamente por el tamaño del coágulo de la arteria pulmonar. La hipertensión pulmonar y la isquemia cardíaca podrían ser mejores determinantes.

6. Estos resultados sugieren que el embolismo pulmonar con lesión cardíaca produce un aumento de la actividad fibrinolítica, liberando más cantidad de dímero-D del coágulo de la arteria pulmonar.

7. ANEXOS

ANEXO A

PROYECTO DE VALIDACIÓN DE UN ALGORITMO PREDICTIVO DE MORTALIDAD PRECOZ EN ENFERMOS CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Número de historia clínica: <input style="width: 100px;" type="text"/> Fecha de nacimiento: <input style="width: 100px;" type="text"/>		Apellidos: <input style="width: 100px;" type="text"/> Nombre: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
Procedencia del paciente (Hospital/Ambulatorio): <input style="width: 100px;" type="text"/>			
EXPLORACIÓN Fecha inicio síntomas: <input style="width: 100px;" type="text"/> Fecha sospecha diagnóstica: <input style="width: 100px;" type="text"/> Frecuencia respiratoria (resp/minuto): <input style="width: 100px;" type="text"/> PaO2: <input style="width: 100px;" type="text"/> TA sistólica: <input style="width: 100px;" type="text"/> SaO2: <input style="width: 100px;" type="text"/> Temperatura: <input style="width: 100px;" type="text"/> Nivel de conciencia: <input style="width: 100px;" type="text"/> Peso: <input style="width: 100px;" type="text"/> Talla: <input style="width: 100px;" type="text"/>		COMORBILIDAD Y FACTORES DE RIESGO DE ETEV <input checked="" type="checkbox"/> OCF <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca congestiva <input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> Embarazo <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus <input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> AVC <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/> Aterioesclerosis periférica <input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica <input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica <input type="checkbox"/> Vértigos <input type="checkbox"/> Otros: <input style="width: 100px;" type="text"/>	
SINTOMATOLOGÍA <input type="checkbox"/> Dolor torácico <input type="checkbox"/> Disnea <input type="checkbox"/> Hemoptisis <input type="checkbox"/> Tos <input type="checkbox"/> Síncope <input type="checkbox"/> Dolor en extremidad <input type="checkbox"/> Tumefacción extremidad		<input type="checkbox"/> Cerebral Localización: <input style="width: 100px;" type="text"/> Fecha diagnóstico: <input style="width: 100px;" type="text"/> Estado: <input style="width: 100px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Inmovilización previa Causa: <input style="width: 100px;" type="text"/> Duración (días): <input style="width: 100px;" type="text"/> Profilaxis: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Cirugía previa Tipo: <input style="width: 100px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Profilaxis <input type="checkbox"/> TTP & TEP previos <input type="checkbox"/> Tratamiento hormonal Tipo: <input style="width: 100px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Mujeres (> 6 horas)	
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		HOSPITALIZACIÓN	
EVOLUCIÓN POST HOSPITALIZACIÓN			

Registro: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS		Número de historia clínica: _____	
<p>ECG</p> <p>Fecha: _____</p> <p>Escala de Denier: _____</p>			
<p>Angio-TAC</p> <p>Fecha: _____</p> <p>Localización: _____</p> <p>Escala de Denier: _____</p>			
<p>Gammagrafía V-P</p> <p>Fecha: _____</p> <p>Localización: _____</p> <p>Escala: _____</p> <p>< 30% / 30-50% / > 50%</p>			
<p>Eco-Doppler</p> <p><input type="checkbox"/> Realizada</p> <p><input type="checkbox"/> Trombosis</p> <p>Localización (Izda / Dcha / Bilateral): _____</p> <p>Situación (Proximal / Distal): _____</p>			
<p>Eco-cardiografía</p> <p><input type="checkbox"/> Hipocinesis</p> <p><input type="checkbox"/> Trombo AD</p> <p>Dilatación arteria pulm sup r: _____</p> <p>Presión Arteria Pulmonar: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Dilatación VD Diámetro V: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Ratio VD/V: > 0,9</p>			
<p>Laboratorio</p> <p>Hemoglobina: _____</p> <p>Dímero D (Positivo/Negativo): _____</p> <p>Dímero D (mg/ml): _____</p> <p>Creatinina (mg/dl): _____</p> <p>Topografía: _____</p>			

HOSPITALIZACIÓN

Número de historia clínica:

Complicado ☐

- ☐ Progresión trombo (obstrucción)
- ☐ Retrombo (nuevo émbolos obstruidos)
- ☐ Recurrencia dolor
- ☐ Aumento disnea
- ☐ Empeoramiento gasometría
- ☐ Derrame pleural
- ☐ Hipotensión/shock
- ☐ Alteración nivel consciencia

- ☐ Tratado a UCI
- ☐ Intubación
- ☐ Tratamiento trombolítico

Tratamiento con HBPM: ☐

Dosis de HBPM:

Duración: días con HBPM:

☐ Hemorragia

☐ Trombocitopenia

☐ Exitus Fecha:

Causa probable exitus:

Otras complicaciones:

Fecha de alta:

EVOLUCIÓN TRAS HOSPITALIZACIÓN Número de historia clínica:

Fecha del último contacto (fño / sfp):

☐ Continúa con TAO Dímero D al finalizar tto ACO: ☒ Estado Transitorio
☒ Fin TAO (fñes) ☐ AngioTAC de control Resultado:
☐ Gammagrafía V-P de control Resultado:

☐ Retrombosis TVP Fecha
☐ Retrombosis TEP Fecha
☐ AVC
☐ IAM
☐ Arteriopatía periférica
☐ Insuficiencia respiratoria crónica (hipertensión pulmonar / Cor pulmonale)
☐ Síndrome postfibrilación

☒

☐ Exitus Fecha Causa probable:

ANEXO B

Characteristic		Present	Absent	Score
Tachycardia (>100 beats/min)?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Incomplete Right Bundle Branch Block?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Complete Right Bundle Branch Block?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
T wave inversion in all leads V1 through V4?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
T wave inversion in lead V1?:	< 1 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
<div>If Present Check Maximum only. If absent, leave blank.</div>	1 – 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
	> 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
T wave inversion in lead V2?:	< 1 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
<div>If Present Check Maximum only. If absent, leave blank.</div>	1 – 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
	> 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
T wave inversion in lead V3?:	< 1 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
<div>If Present Check Maximum only. If absent, leave blank.</div>	1 – 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
	> 2 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
S wave in lead I?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
Q wave in lead III?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
Inverted T wave in lead III?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
- If all of SI QIII TIII is present, add				2
				Max = 21

FIGURE 1. The ECG scoring system used by 11 emergency physicians to grade 60 ECGs. The actual score sheet used by the physicians did not show the relative weights of each component. The relative weight of each component was based on data in previous publications and a pilot study done by the authors. SI QIII TIII = S₁Q₃T₃; Max = maximum.

istic (ROC) was calculated by the trapezoidal rule, and SEM was calculated using the method of Hanley and McNeil.¹⁰ For standard diagnostic indexes, 95% confidence intervals (CIs) were calculated using the Confidence Interval Analysis program.¹¹ The ECG scores from group B were found to be normally distributed; therefore, a paired *t* test was used to compare the first ECG score to the last ECG score obtained prior to death.

RESULTS

For group A, 60 cases were identified. Fifty-eight patients underwent a V/Q scan performed prior to

the pulmonary angiography. Prior V/Q scans were read as low probability for PE in 10 patients, intermediate probability in 38 patients, indeterminate probability in 7 patients, and high probability in 3 patients. The mean \pm SD time after symptom onset to the time of the ECG used for scoring was 27.5 ± 48 h. Six patients had symptoms that began > 1 week prior to the first ECG, but complained of worsening symptoms within the previous 72 h. Pulmonary angiogram findings were read as positive for PE in 26 patients and negative for PE in 34 patients

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, Tiberio G, for the RIETE Investigators. D-Dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. Crit Care Med. 2007; 35: 1937-1941.
2. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. Thromb Res. 2007; 120: 281-8.
3. Pech M, Wieners G, Dul P, Fischbach F, Dudeck O, Lopez Hänninen E, Ricke J. Computed tomography pulmonary embolism index for the assessment of survival in patients with pulmonary embolism. Eur Radiol. 2007;17: 1954-9.
4. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: prognostic CT findings. Radiology. 2007;242:889-97.
5. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España. 2006. Disponible en: www.fesemi.org/grupos/e_tromboembolica/publicaciones/index.php
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007;98:756-64.

7. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg*. 1991;78:849-52.
8. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet*. 1975;2:45-51.
9. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Urresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and in acute ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1-7.
10. Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database System Rev*. 2006;19:CD004437.
11. Wolde MT, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller R. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Ach Intern Med*. 2004;164:1685-9.
12. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005;165:1777-81.
13. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation*. 2004;110:744-9.

14. Kostantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, for the Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism- 3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347:1143-50.
15. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmueeller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography. A predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110:3276-80.
16. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA. Assesment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest*. 2001;120:474-81.
17. Kline JA, Hernandez-Nino J, Rose GA, Norton J, Camargo CA. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 2006;34:2773-80.
18. Escobar C, Jiménez D, Martí D, Lobo JL, Díaz G, Gallego P, et al. Valor pronóstico de los hallazgos electrocardiográficos en pacientes estables hemodinámicamente con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:244-50.
19. Toosi MS, Merlino JD, Leeper KV. Electrocardiographic score and short-term outcomes of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2007;100:1172-6.
20. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2003;24:1651-6.

21. Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*.

2005;96:303-5.

22. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(3):229-32.

23. Bailén MR, Ramos JA, Aguayo E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: A review. *Critical Care Medicine* 2001, 29(11).

24. Kenneth E, Wood, DO, FCCP. Major Pulmonary Embolism. *Chest* 2002; 121: 887-905.